

## 钯催化选择性构筑(Z)-[3]戟烯反应研究

徐云芳<sup>a</sup> 李阳<sup>a</sup> 付梓桐<sup>a</sup> 林绍艳<sup>b</sup> 祝洁<sup>a</sup> 吴磊<sup>\*,a</sup>

(<sup>a</sup> 南京农业大学 理学院化学系 江苏省农药学重点实验室 南京 210095)

(<sup>b</sup> 南京农业大学 作物遗传与种质创新国家重点实验室 南京 210095)

**摘要** 本工作发展了钯催化下芳甲醛对甲苯磺酰肼与膦酰基取代联烯的偶联反应, 顺利地以中等至良好的收率及较高的立体选择性制备了一系列(Z)-[3]戟烯衍生物。不同于烷基取代的苯磺酰肼与烯炔的简单偶联, 该反应使用芳甲醛对甲苯磺酰肼作为底物, 经由1,3-钯迁移历程成功构筑了两个C=C双键。在最优反应条件下, 该反应展示了较宽的底物适用范围和较高的立体选择性。最终以31个反应实例获得一系列(Z)-[3]戟烯衍生物, 最高79%分离产率和>20:1 Z/E选择性, 为(Z)-[3]戟烯衍生物的合成应用提供了简便高效的方法。

**关键词** (Z)-[3]戟烯衍生物; 芳甲醛对甲苯磺酰肼; 膦酰基取代联烯; 钯催化; 立体选择性

## Palladium-catalyzed Stereoselective Synthesis of (Z)-[3]Dendralenes

Xu, Yunfang<sup>a</sup> Li, Yang<sup>a</sup> Fu, Zitong<sup>a</sup> Lin, Shaoyan<sup>b</sup> Zhu, Jie<sup>a</sup> Wu, Lei<sup>\*,a</sup>

(<sup>a</sup> Jiangsu Key Laboratory of Pesticide Science, Department of Chemistry, College of Sciences, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China)

(<sup>b</sup> State Key Laboratory of Crop Genetics and Germplasm Enhancement, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China)

**Abstract** In this work, coupling of allenylphosphine oxides with aromatic tosylhydrazones were successfully developed under palladium catalysis, delivering (Z)-[3]dendralene derivatives in medium to good yields with high stereoselectivity. Different from the simple coupling of alkyl substituted tosylhydrazones and alkenes, aromatic tosylhydrazones were used as substrate in this work, with which two C=C bonds were constructed simultaneously involving a 1,3-palladium migration process. Under the optimized reaction conditions using Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as catalyst, anhydrous methanol as solvent and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) as base, the reaction showed wide substrate scope and high stereoselectivity. 31 examples of (Z)-[3]dendralenes were obtained with up to 79% isolated yield and up to >20:1 Z/E selectivity. The protocol provides a simple and efficient method for the synthesis and application of (Z)-[3]dendralene derivatives. Further transformation of compound **3al** was achieved to construct the chromene skeleton which is widely occurred in biologically active molecules and natural products. The general procedure is as following: to a Schlenk tube was added allenylphosphine oxide **1** (0.3 mmol), aromatic tosylhydrazone **2** (0.6 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mol%, 11 mg), and t-BuCOONa·H<sub>2</sub>O (0.6 mmol, 85 mg). The reaction flask was sealed, evacuated and back-filled with nitrogen for three times. Afterwards, anhydrous methanol solvent (3 mL) was added through a syringe and DBU (0.9 mmol) was injected slowly. The reaction was carried out at 85 °C for 2~3 h. Upon completion of the reaction, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel using petroleum ether/ethylacetate (V/V=1:1~2:1) to afford the target product **3**. The general procedure for transformation of **3al** is as following: to a 10 mL round-bottom flask containing **3al** (0.3 mmol), 3 mL of anhydrous dichloromethane was added under argon protection. After cooled to -78 °C, boron tribromide was added dropwise and the mixture was stirred for 20 min before moved to room temperature and stirred overnight. The reaction solution was quenched with ice water, extracted with dichloromethane and saturated brine, evaporated under reduced pressure, after which the crude product was separated by column chromatography using petroleum ether/ethylacetate (V/V=2:1) to afford the target product.

**Keywords** (Z)-[3]dendralenes; aromatic tosylhydrazones; allenylphosphine oxides; palladium catalysis; stereoselectivity

## 1 引言

Dendralenes 作为一种无环交叉共轭聚烯烃, 是包含共轭碳碳双键的六种基本类型低聚烯烃结构之一。其

它五种低聚烯烃家族分别是非环无支链的线性多烯、非环无支链的累积多烯、有环无支链的轮烯、有环有支链的富烯以及有环有支链的轴烯<sup>[1]</sup>。由于 dendralenes 的立体构型与大戟科植物叶茎分布在空间上非常相似, 故本

\* E-mail: rickywu@njau.edu.cn; Tel.: 025-84395351

Received August 7, 2022; published September 29, 2022.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the Foundation Research Project of Jiangsu Province (The Natural Science Foundation, No. BK20191305), and the Fundamental Research Funds for the Central Universities, Nanjing Agricultural University (No. XUEKEN2022032).

项目受江苏省自然科学基金面上项目(No. BK20191305)和南京农业大学中央高校基本科研业务费学科建设专项(No. XUEKEN2022032)资助。

课题组建议其中文名称为“戟烯”，该名称于 2020 年发表在《有机化学》期刊上<sup>[2]</sup>。在命名时，常冠以数字[3]，[4]，…，[*n*]以表示戟烯结构中的双键数目(图 1)。[3]戟烯是戟烯家族中最简单的一员，由于季碳原子不能携带取代基，所以它有五个碳原子可用于取代。如果考虑几何异构体，则可能有四种不同的单取代[3]戟烯<sup>[3]</sup>。

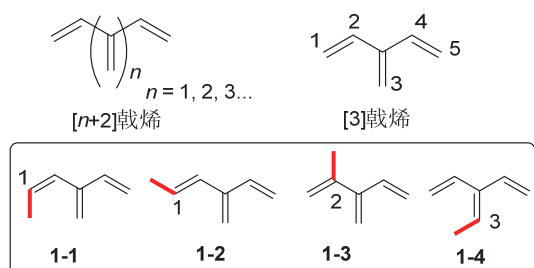


图 1 戟烯、[3]戟烯及其四种单取代的结构

**Figure 1** The structures of dendralenes, [3]dendralenes and four mono-substituted [3]dendralenes

作为戟烯家族最简单的一员，[3]戟烯不仅是天然产物的基本骨架<sup>[4]</sup>，而且可参与 Diels-Alder 反应，以原子经济的方式快速构建多环体系<sup>[5]</sup>，受到了化学家们的广泛关注。(Z)-[3]戟烯也是天然产物中的重要骨架<sup>[6]</sup>，但有

关该类结构的合成仅有少数几例报道<sup>[7]</sup>，而且大多数情况下立体选择性或产率都不太理想。例如，2013 年 Glorius 课题组<sup>[8]</sup>用金属 Rh 催化含导向基团的烯炔与联烯丙基醋酸酯的偶联反应合成了[3]戟烯，其中报道了唯一一例(Z,Z)-[3]戟烯，但仅有 28%的收率(图 2, a)。2019 年，考虑到通过烯炔的半氢化可能得到(Z,Z)-[3]戟烯衍生物，本课题组<sup>[9]</sup>报道了用新型次级磷氧化物稳定的 Au/Pd 纳米选择性氢化共轭烯炔高选择性地制备了(Z)-及(Z,Z)-[3]戟烯衍生物。由于烯炔原料是由联烯与炔烃经偶联炔基化反应合成的，因此作者进一步尝试了膦酰基联烯与炔烃的炔基化、选择性氢化串联反应，再次高选择性地成功合成了(Z)-及(Z,Z)-[3]戟烯衍生物<sup>[10]</sup>(图 2, b)。然而当涉及[3]戟烯 3 号位取代时，只有一小部分底物具有较好的立体选择性(Z/E > 20 : 1)，大多数化合物的立体选择性都不太理想。Sherburn 课题组<sup>[11]</sup>报道了一例通过调控有机锌试剂的加入顺序与偕二溴烯炔进行两次 Negishi 偶联的反应，成功解决了戟烯产物的 Z/E 立体选择性问题(图 2, c)。但是有机锌试剂的制备条件通常比较苛刻，而且有机锌化合物大多都易燃易氧化不易储存。

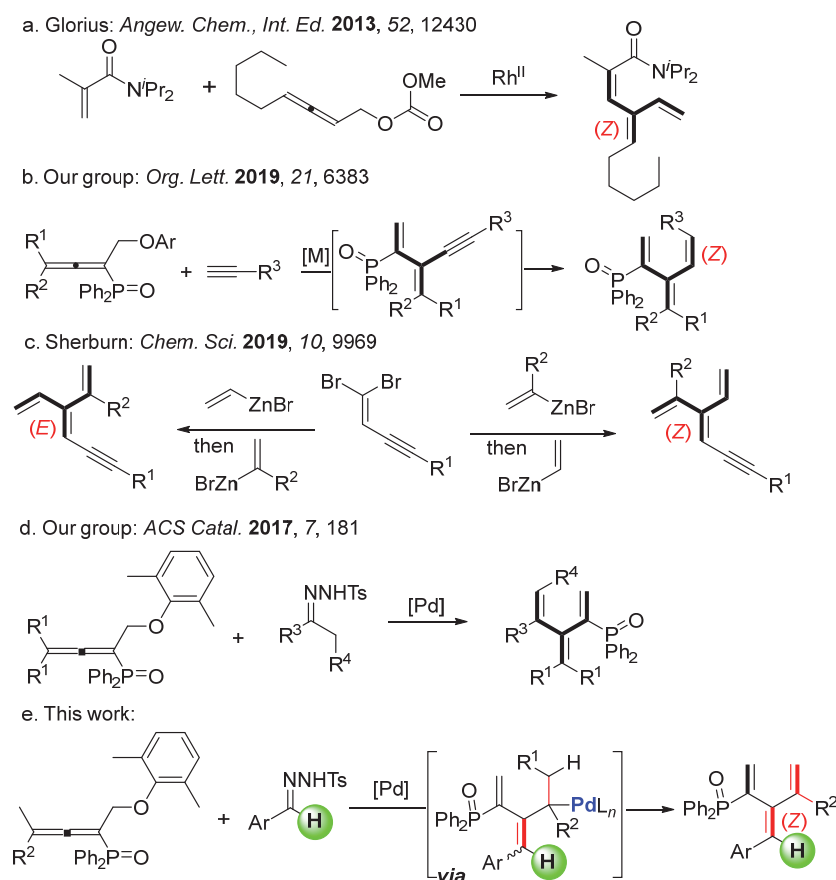


图 2 (Z)-[3]戟烯的合成研究

**Figure 2** Studies on the synthesis of (Z)-[3]dendralenes

2017 年, 本课题组<sup>[12]</sup>在钯催化下实现了膦酰基联烯与苯磺酰脲的偶联反应, 成功制得了[3]戟烯衍生物, 但其立体选择性较差(图 2, d). 于是, 本工作设想将 *N*-苯磺酰脲一侧的烷基基团换成氢原子, 或许会经由 Pd 的迁移而以一种新的方法得到具有立体选择性的[3]戟烯衍生物, 然后进一步通过条件的优化控制其立体选择性. 基于该设想, 本工作尝试了在金属钯催化下芳甲醛对甲磺酰脲与膦酰基取代联烯偶联高选择性地制备 (*Z*)-[3]戟烯衍生物的新方法(图 2, e).

## 2 结果与讨论

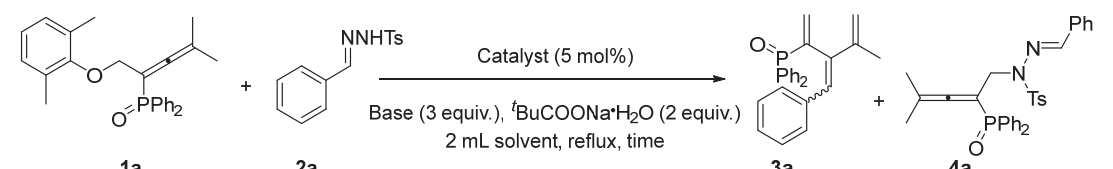
### 2.1 反应条件优化

本研究以二甲基膦酰基取代联烯(**1a**)和苯甲醛-4-甲基苯磺酰脲(**2a**)为模板底物, 在 25 mL 的 Schlenk 管中加入二甲基膦酰基取代联烯 **1a** (0.2 mmol, 80 mg), 苯甲醛-4-甲基苯磺酰脲 **2a** (0.4 mmol, 110 mg), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.6 mmol, 79 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mol%, 11 mg), <sup>t</sup>BuCOONa·H<sub>2</sub>O (0.4 mmol, 57 mg), 在氮气氛围下加入 3.0 mL 无水的 1,4-二氧六环, 在 110 °C 下搅拌反应 18 h. 减压蒸馏去除溶剂后, 粗产物经硅胶柱层析分离, 以收率 24%, *Z/E* 为 2 : 1 得到预期的[3]戟烯衍生物 **3a** (表 1, Entry 1). 在此结果基础上, 对该反应进行了条件筛选(表 1). 首先对反应溶剂进行了筛选, 当反应在极性溶剂 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中进行时, 产率可提高到 30% (表 1, Entry 2), 而在乙酸乙酯(EA)中仅有痕量的目标产

物生成(表 1, Entry 3). 但值得高兴的是, 在极性质子溶剂甲醇中, 可得到收率 50%, *Z/E* 比为 4 : 1 的目标产物(表 1, Entry 4). 随后, 在甲醇溶剂中对反应时间进行了考察, 实验结果表明适当缩短时间对产率及立体选择性有利. 将反应时间缩短到 9 h, 收率可提高到 56%, *Z/E* 比略有提升(表 1, Entry 5). 将反应时间控制在 2 h, 可得到收率为 67%, *Z/E* 比为 5 : 1 的目标产物(表 1, Entry 6). 但再继续缩短时间到 30 min, 会有副产物 **4a** 产生而导致产率下降(表 1, Entry 7). 催化剂的筛选实验结果表明, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 是较优催化剂, 能以收率 67%, *Z/E* 比 5 : 1 得到目标产物. 使用不含配体的 Pd(OAc)<sub>2</sub> 催化剂, 仅能获得痕量的目标产物(表 1, Entry 8). 更换 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 和 Pd(PhCN)Cl<sub>2</sub> 作为催化剂时, 收率与立体选择性均稍有下降, 分别为 57%、*Z/E* 比 4 : 1 和 32%、*Z/E* 比 4.2 : 1 (表 1, Entries 9, 10). 而使用其它金属催化剂如 Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl 则未能得到目标产物(表 1, Entry 11). 然后, 对碱进行了考察. 该反应在有机碱 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)中收率不变, *Z/E* 略有提高为 5.3 : 1(表 1, Entry 12). 其它有机碱和无机碱对反应没有显示出促进作用(表 1, Entries 13~16). 此外, 对添加剂、配体以及磺酰脲上的官能团进行了考察, 但反应收率与立体选择性都未能有进一步提升(详见支持信息). 基于上述实验结果, 确定了最优条件为: 以 5 mol% 的 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 为催化剂, 3.0 equiv. 的 DBU 为碱, 在甲醇溶剂中回流反应 2 h.

表 1 反应条件优化<sup>a</sup>

Table 1 Optimization of reaction conditions<sup>a</sup>



| Entry | Catalyst                                           | Solvent     | Time/h | Base                            | Yield <sup>b</sup> /% | 3a ( <i>Z/E</i> ) <sup>c</sup> | 4a |
|-------|----------------------------------------------------|-------------|--------|---------------------------------|-----------------------|--------------------------------|----|
| 1     | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 1,4-dioxane | 18     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 24 (2 : 1)            | 0                              |    |
| 2     | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | DMF         | 18     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 30 (2.3 : 1)          | 0                              |    |
| 3     | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | EA          | 18     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | trace                 | 0                              |    |
| 4     | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | MeOH        | 18     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 50 (4 : 1)            | 0                              |    |
| 5     | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | MeOH        | 9      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 56 (4.3 : 1)          | 0                              |    |
| 6     | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | MeOH        | 2      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 67 (5 : 1)            | 0                              |    |
| 7     | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | MeOH        | 0.5    | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 23 ( <i>Z</i> )       | 70                             |    |
| 8     | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | MeOH        | 2      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | trace                 | 0                              |    |
| 9     | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>                 | MeOH        | 2      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 57 (4 : 1)            | 0                              |    |
| 10    | Pd(PhCN)Cl <sub>2</sub>                            | MeOH        | 2      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 32 (4.2 : 1)          | 0                              |    |
| 11    | Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl              | MeOH        | 2      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | ND <sup>d</sup>       | 0                              |    |
| 12    | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | MeOH        | 2      | DBU                             | 67 (5.3 : 1)          | 0                              |    |
| 13    | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | MeOH        | 2      | DMAP                            | 34 (5.2 : 1)          | 0                              |    |
| 14    | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | MeOH        | 2      | DIPEA                           | 40 (5 : 1)            | 0                              |    |
| 15    | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | MeOH        | 2      | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 37 (3.2 : 1)          | 0                              |    |
| 16    | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | MeOH        | 2      | KHCO <sub>3</sub>               | 46 (5 : 1)            | 0                              |    |

<sup>a</sup> Reaction conditions: a mixture of **1a** (0.20 mmol) and **2a** (2.0 equiv.), 2.0 mL refluxing solvent, N<sub>2</sub> atmosphere. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> *Z/E* values were determined by <sup>31</sup>P NMR analysis. <sup>d</sup> ND=no detected.

## 2.2 底物普适性与衍生化研究

确定了反应的最优条件后,对反应底物的普适性进行了考察.首先,用二甲基联烯**1a**与含不同取代基的芳甲醛-4-甲基苯磺酰肼**2**反应,得到了一系列的[3]载烯衍生物**3aa~3at**(图3).结果表明,无论芳甲醛-4-甲基苯磺酰肼的苯环对位是供电子基团还是吸电子基团,都可得到中等至良好的收率以及较高的立体选择性, $Z/E$ 比在 $5:1 \sim >20:1$ 之间.值得注意的是,当取代基为 $N(Et)_2$ 时,可得到以 $Z$ -构型为主导的目标产物(**3af**,  $Z/E > 20:1$ ).但是当取代基团为具有较大共轭结构的联苯**2i**和萘环**2j**时, $Z/E$ 比下降到了 $3:1$ .然后,考察了邻间位甲基取代的底物,均可得到中等的收率,其中间甲基(**3ao**)  $Z/E$ 为 $8:1$ ,而具有较大位阻效应的邻甲基得到了以 $Z$ -构型为主导的目标产物(**3al**,  $Z/E > 20:1$ ).紧接着,对含有邻位取代基的一系列底物进行了考察,均可以中等至良好的收率得到 $Z$ -构型为主导的目标产物(**3ak**, **3am~3at**).同时,为了进一步确定产物的结构和立体构型,培养并测定了产物**3at**的单晶结构(CCDC 2161122).

基于上述结果,考虑到2-甲氧基苯甲醛-4-甲基苯磺酰肼**2l**能以较高收率得到以 $Z$ -构型为主导的目标产物.故选取**2l**为模板底物与含有不同取代基的膦酰基

取代联烯反应,考察其普适性(图4).首先考察了一系列芳香取代基对反应的影响,研究发现无论芳环上是氢原子(**3bl**),给电子基(**3cl**, **3fl**)还是吸电子基(**3gl~3il**),均能以较高的区域选择性( $Z/E > 20:1$ )以及中等至良好的收率得到目标产物.此外,对邻间位甲基进行了考察,实验结果表明邻甲基(**3dl**)收率明显高于间甲基(**3el**),但均有较好的区域选择性( $Z/E > 20:1$ ).随后,考察了含环烷基取代的底物.当取代基为环己基时(**3jl**),收率有所下降,以 $33\%$ 的收率得到 $Z$ -构型为主导的目标产物.但是当目标产物中含有茛基结构时(**3kl**),收率与立体选择性均有所下降,分别为 $37\%$ 和 $Z/E$ 比 $4:1$ .当 $R^2$ 为萘环时,产物(**3ll**)的区域选择性大于 $20:1$ ,收率为 $52\%$ .

随后,我们对反应产物的进一步衍生化进行了探索.如图5所示,在 $-78^\circ\text{C}$ 下,载烯化合物**3al**在三溴化硼作用下脱掉甲基然后与自身双键加成进行关环,形成 $2H$ -1-苯并吡喃类化合物**5**.色烯是由苯环与吡喃环结合而成的一类杂环化合物,被广泛地用于药物分子中<sup>[13]</sup>.近年来人们对色烯衍生物的生物活性进行了大量研究,结果表明多种合成的色烯衍生物都具有良好的抗癌活性<sup>[14]</sup>. $2H$ -1-苯并吡喃作为色烯类化合物中的一种,在天然产物和药物分子中也能发现其骨架<sup>[15]</sup>.该衍生化反应为合成此类化合物提供了参考思路.

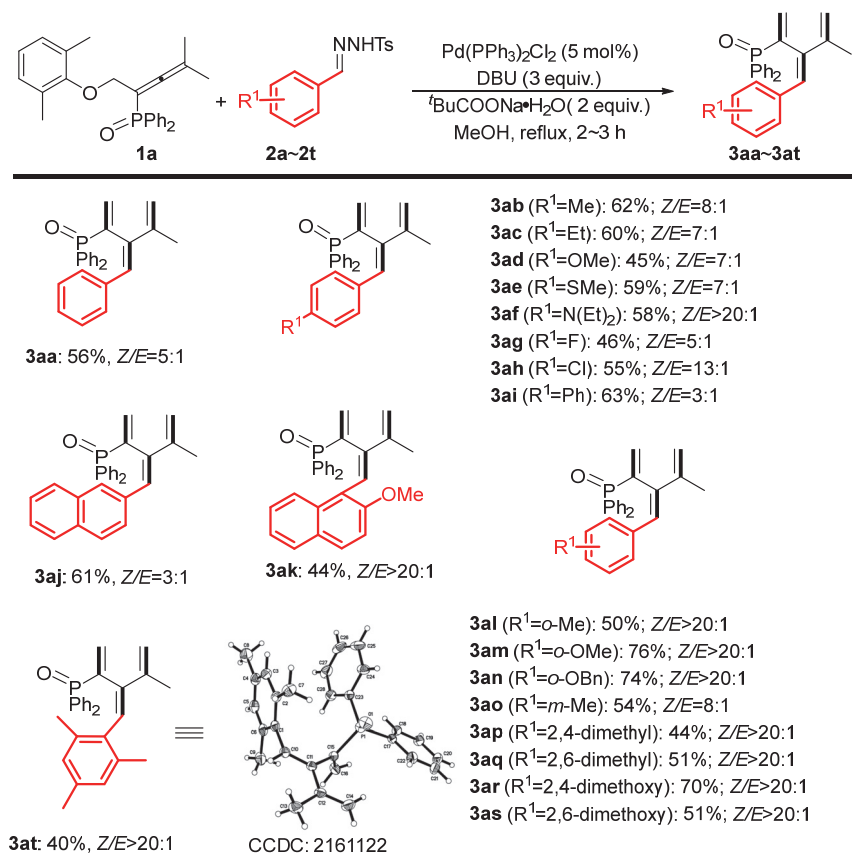


图3 苯磺酰肼底物扩展<sup>a</sup>

Figure 3 Substrate scope of  $N$ -tosylhydrazones<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Reaction conditions: **1a** (0.30 mmol) and **2** (2.0 equiv.) in refluxing MeOH (3.0 mL) was stirred under  $N_2$ .

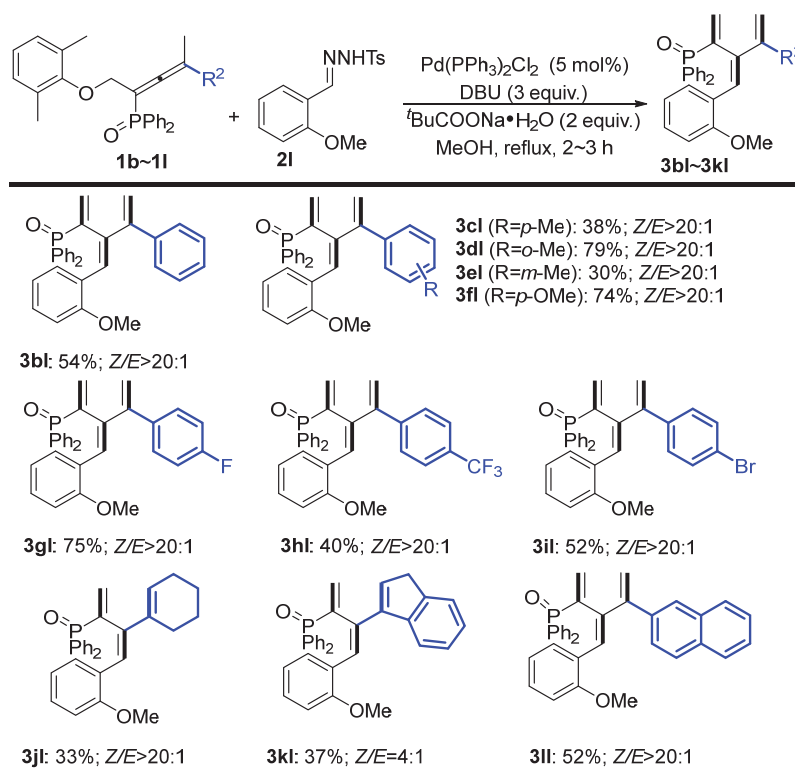
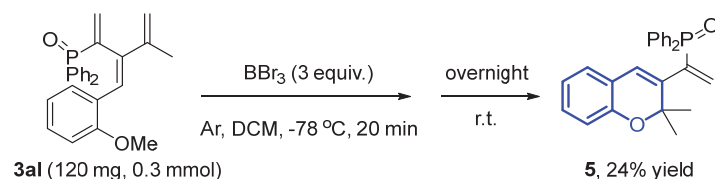
图4 膦酰基联烯底物扩展<sup>a</sup>Figure 4 Substrate scope of allenylphosphine oxides<sup>a</sup><sup>a</sup> Reaction conditions: **1** (0.30 mmol) and **2l** (2.0 equiv.) in refluxing MeOH (3.0 mL) was stirred under N<sub>2</sub>

图5 产物 3al 的转化

Figure 5 Transformation of product **3al**

### 2.3 反应机理研究

为了研究反应的历程, 我们进行了氘代实验. 将氘标记的底物 **1a-d<sub>6</sub>** 与 2-甲氧基苯甲醛-4-甲基苯磺酰脲 **2l** 反应, 得到了相应的[3]戟烯衍生物 **3al-d<sub>5</sub>**, 分离收率为 30%. 实验结果显示, 反应中 CD<sub>3</sub> 基团发生了明显的消除. 因此, 证实了联烯的末端的确发生了 β-氢消除反应. 此外, 在标准反应条件下, 2-甲氧基苯甲醛-4-甲基苯磺酰脲 **2l** 与二甲基联烯 **1a** 和氘代二甲基联烯 **1a-d<sub>6</sub>** 发生分子间的竞争反应, 动力学同位素效应(KIE)实验证实其 KIE (*K<sub>H</sub>*/*K<sub>D</sub>*)值为 1.1 : 1(图 6). 由此可知, 联烯一端发生 β-氢的消除不是该反应的决速步骤.

根据以上实验结果以及文献研究<sup>[16]</sup>, 本工作提出了如下可能的反应机理(图 7). 首先, 二价钯在体系中被还原成零价钯, 膦酰基取代联烯芳基醚发生 C(sp<sup>3</sup>)—O(Ar')的断裂, 零价钯插入形成 π-烯丙基-钯物种 **A**. 与此同时, 在碱的作用下芳甲醛对甲苯磺酰脲脱去 Ts,

形成重氮化合物与中间体 **A** 形成原位的 π-烯丙基钯卡宾物种 **B**. 中间体 **B** 互变形成 **C**, **C** 经迁移插入形成 **D**, **D** 发生 1,3-Pd 迁移形成 **E**, **E** 发生 β-氢消除生成最终的目标产物 **3**, 同时释放出零价钯完成催化循环.

### 3 结论

在前期的工作基础上, 本工作使用芳甲醛对甲苯磺酰脲替代烷基基团的苯磺酰脲, 经由 1,3-钯迁移反应历程, 成功构筑了两个 C=C 双键, 制备了一系列(Z)-[3]戟烯衍生物. 该催化反应具有良好的收率、较宽的底物适用范围和较高的立体选择性, 为构筑(Z)-[3]戟烯衍生物提供了简便、高效的合成方法. 除此之外, 本工作实现了戟烯化合物 **3al** 的衍生转化, 构建了广泛存在于生物活性分子和天然产物中的色烯骨架, 为开展该类化合物的合成及应用提供了可供参考的研究思路和方法.

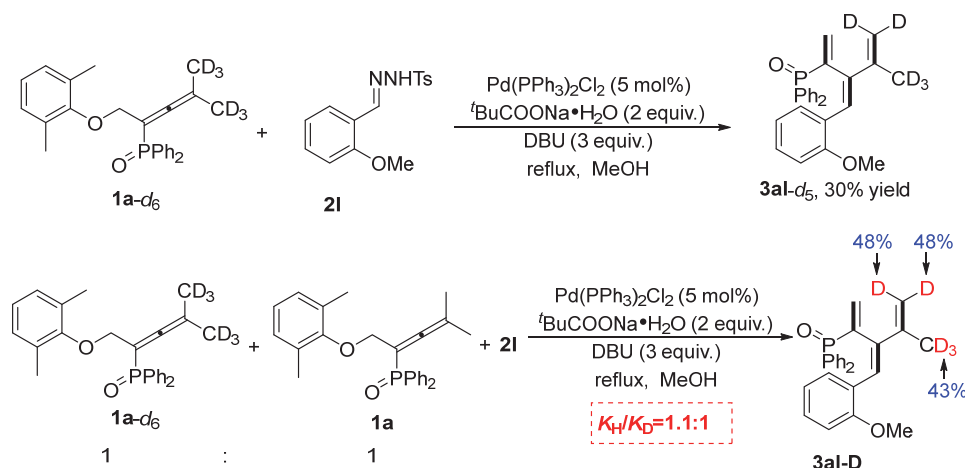


图6 氘代实验

Figure 6 Deuterium-labelling experiments

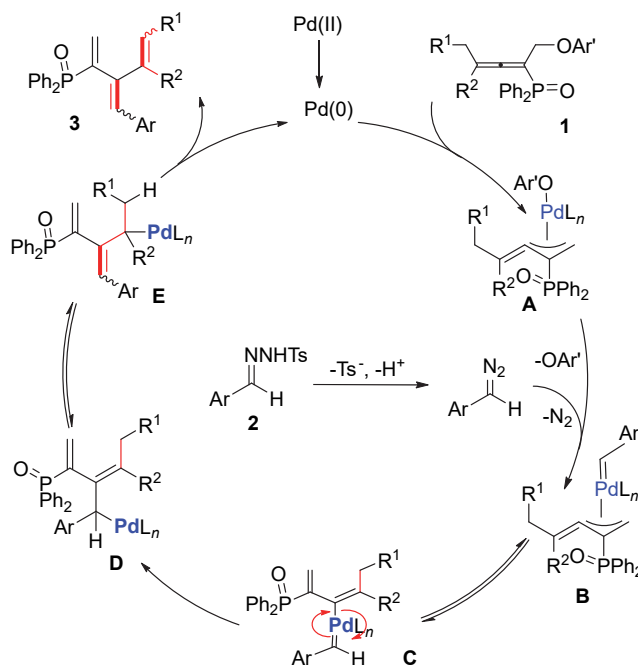


图7 可能的反应机理

Figure 7 Proposed reaction mechanism

## 4 实验部分

膦酰基取代联烯类底物根据文献<sup>[17]</sup>方法合成, 芳甲醛对甲苯磺酰肼类底物根据文献<sup>[18]</sup>方法合成。

反应的通用方法: 在 Schlenk 反应管中依次加入底物 **1** (0.3 mmol)、底物 **2** (0.6 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mol%, 11 mg), <sup>t</sup>BuCOONa·H<sub>2</sub>O (0.6 mmol, 85 mg). 氮气置换三次后, 通过注射器加入 3.0 mL 无水甲醇溶剂, 微量注射器缓慢加入 DBU (0.9 mmol). 反应在 85 °C 反应 2~3 h. 反应完成后冷却至室温, 用旋转蒸发器去除溶剂后, 粗产物通过柱层析分离纯化[淋洗液: *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=1:1~2:1]得到目标产物 **3**.

化合物 **5** 的合成方法: 将 0.3 mmol 的标准底物 **3aI** 加入 10 mL 的圆底烧瓶中, 在氩气保护下, 加入 3 mL 的无水二氯甲烷. 在 -78 °C 下, 缓慢滴加三溴化硼, 滴加完后继续反应 20 min, 再将反应移至室温, 搅拌过夜. 将反应液用冰水淬灭, 用二氯甲烷和饱和食盐水萃取, 减压蒸发, 粗产物用柱层析分离后[淋洗液: *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=2:1]可得到收率为 24% 的目标产物。

## References

- [1] (a) Hopf, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, 23, 948. (b) Hopf, H. *Nature* **2009**, 460, 183. (c) Hopf, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40,

705. (d) Sherburn, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1961. (e) Hopf, H.; Sherburn, M. S. *Cross Conjugation-Modern Dendralene, Radialene and Fulvene Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2016**.
- [2] Zhu, J.; Yang, W.-C.; Zhang, C.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1081 (in Chinese). (祝洁, 杨文超, 张乘运, 有机化学, **2020**, *40*, 1081.)
- [3] Hopf, H.; Sherburn, M. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2302.
- [4] (a) Tattje, D. H. E.; Bos, R.; Bruins, A. P. *Planta Med.* **1980**, *38*, 79. (b) Radovic, B. S.; Careri, M.; Mangia, A.; Musci, M.; Gerboles, M.; *Food Chem.* **2001**, *72*, 511. (c) Sefton, M. A.; Francis, I. L.; Williams, P. J. *Food Sci.* **1994**, *59*, 142.
- [5] Tsuge, O.; Wada, E.; Kanemasa, S. *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1525.
- [6] (a) Bonnett, R.; Davies, J. E.; Hursthouse, M. B. *Nature* **1976**, *262*, 326. (b) Tattje, D. H. E.; Bos, R.; Bruins, A. P. *Planta Med.* **1980**, *38*, 79. (c) Sefton, M. A.; Francis, I. L.; Williams, P. J. *Food Sci.* **1994**, *59*, 142. (d) Echard, J. P.; Benoit, C.; Peris-Vicente, J.; Malecki, V.; Gimeno-Adelantado, J. V.; Vaiedelich, S. *Anal. Chim. Acta* **2007**, *584*, 172.
- [7] (a) Toombs-Ruane, H.; Pearson, E. L.; Paddon-Row, M. N.; Sherburn, M. S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6640. (b) Deng, Y.; Bartholomeyzyk, T.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6283. (c) Volla, C. M. R.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 14209. (d) Takagi, T.; Toda, T.; Miya, M.; Takenaka, K. *Macromolecules* **2021**, *54*, 4327. (e) Qiu, Y.; Posevins, D.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 13112. (f) Xu, L.-G.; Wang, Z.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 2753.
- [8] Wang, H.; Beiring, B.; Yu, D.-G.; Collins, K. D.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12430.
- [9] Xia, Y.-T.; Xie, X.-Y.; Cui, S.-H.; Ji, Y.-G.; Wu, L. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 11699.
- [10] Xia, Y.-T.; Wu, J.-J.; Zhang, C.-Y.; Mao, M.; Ji, Y.-G.; Wu, L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6383.
- [11] George, J.; Ward, J. S.; Sherburn, M. S. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 9969.
- [12] Mao, M.; Zhang, L.; Chen, Y.-Z.; Zhu, J.; Wu, L. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 181.
- [13] Chang, S.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 864.
- [14] Costa, M.; Dias, T. A.; Brito, A.; Proenca, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 487.
- [15] (a) Oliveira-Pinto, S.; Pontes, O.; Baltazar, F.; Costa, M. *Eur. J. Pharm.* **2022**, *887*, 173452. (b) Patil, S. A.; Patil, R.; Pfeffer, L. M.; Miller, D. D. *Future Med. Chem.* **2013**, *5*, 1647.
- [16] (a) Xiao, Q.; Zhang, Y.; Wang, J.-B. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 236. (b) Xia, Y.; Qiu, D.; Wang, J.-B. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13810. (c) Xia, Y.; Wang, J.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10592. (d) Li, S.-C.; Hou, B.; Wang, J.-B. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 5371. (e) José, B.; María, T.-G.; Fernando, A.; Carlos, V. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3235.
- [17] Chen, Y.-Z.; Zhang, L.; Lu, A.-M.; Yang, F.; Wu, L. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 673.
- [18] Zhou, Z.; Liu, Y.; Chen, J.-F.; Yao, E.; Cheng, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5268.

(Cheng, B.)